

PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : A61K 31/00, 31/55, 31/47, 31/435	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 99/58117 (43) Date de publication internationale: 18 novembre 1999 (18.11.99)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR99/01069 (22) Date de dépôt international: 6 mai 1999 (06.05.99) (30) Données relatives à la priorité: 98/06081 13 mai 1998 (13.05.98) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): BONO COLOMBIE, Françoise [FR/FR]; 21, rue Philadelphie de Gerbe, F-31300 Toulouse (FR). CASELLAS, Pierre [FR/FR]; 10, rue Carl Von Linne, La Colombe, F-34090 Montpellier (FR). HERBERT, Jean-Marc [FR/FR]; 10, rue de l'Amandier, F-31170 Tournefeuille (FR). LE FUR, Gérard [FR/FR]; 56, quai de Jemmapes, F-75010 Paris (FR). (74) Représentant commun: SANOFI-SYNTHELABO; Dépt. Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).		(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i> <i>Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues.</i>
(54) Title: USE OF COMPOUNDS FOR REDUCING APOPTOSIS (54) Titre: UTILISATION DE COMPOSES REDUISANT L'APOPTOSE (57) Abstract <p>The invention concerns the use of compounds for reducing apoptosis. Said compounds are ligands of benzodiazepine peripheral receptor.</p> (57) Abrégé <p>L'invention concerne l'utilisation de composés réduisant l'apoptose. Ces composés sont des ligands du récepteur périphérique des benzodiazépines.</p>		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroon	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

"Utilisation de composés réduisant l'apoptose"

La présente invention concerne l'utilisation de certains composés et de leurs sels et solvats pharmaceutiquement acceptables pour la préparation de médicaments aptes à réduire la mort cellulaire programmée ou apoptose.

5 Par le terme apoptose, on indique l'ensemble des processus physiologiques liés à la mort cellulaire. Dans sa phase terminale, l'apoptose est caractérisée par une activation des endonucléases qui clivent l'ADN double brin dans des régions internucléosomales générant ainsi des mono et oligonucléosomes qui se complexent à des histones. On observe alors dans le cytoplasme des cellules apoptotiques un
10 enrichissement en oligo et mononucléosomes liés à des histones.

Bien que ce phénomène, au contraire de la nécrose, soit physiologique, il peut être aussi provoqué par des stimulations pathologiques.

D.A. Carson rapporte (The Lancet 1993, 341, 1251-1254) le rôle de l'apoptose dans certaines pathologies telles que l'immunodépression, les déficits immunitaires chez les
15 patients atteints du SIDA, le vieillissement cellulaire, les troubles dégénératifs.

Mathieu. J. *et al.* (Ann. pharmaceutiques françaises 1996, 54, 5, 193-201) ont montré que les effets pathologiques provoqués par des agents chimiques et physiques, comme les radicaux libres et les radiations ionisantes sont entraînés par les effets pro-apoptotiques de ces agents.

20 La demande de brevet WO 93/11771 revendique une méthode de traitement des dommages causés au système nerveux central par un traumatisme crânien ou par une ischémie cérébrale à l'aide d'un inhibiteur agoniste du récepteur périphérique des benzodiazépines.

Des produits régulateurs de l'apoptose ont été décrits dans la demande de
25 brevet WO 96/21449. La formule générale inclut tant des inhibiteurs que des stimulateurs de l'apoptose, sans qu'il soit donné le moyen de distinguer les uns des autres.

Il a été maintenant trouvé selon la présente invention, que des composés possédant une affinité pour le récepteur périphérique des benzodiazépines (PBR)
30 possèdent également une activité anti-apoptotique.

C'est de manière tout-à-fait inattendue que des récepteurs pour les benzodiazépines furent découverts sur le rein (Braestrup. C. *et al.*, Proc. Natl. Aca. Sci. USA 1977, 74, 3805-3809) et ensuite sur beaucoup d'autres tissus "périphériques" tels que coeur, poumon, glandes surrénales, d'où leur nom de récepteurs
35 périphériques des benzodiazépines (PBR). Cette classe de sites de liaison est physiquement et pharmacologiquement distincte des récepteurs "centraux" des benzodiazépines (CBR). En effet, les benzodiazépines les plus puissantes sur le plan thérapeutique ont une faible affinité pour le site périphérique. A l'inverse, l'affinité de

certaines benzodiazépines dénuées d'effet anxiolytique est 100 à 1000 fois plus forte pour le récepteur périphérique que pour le récepteur central. C'est sur cette propriété que repose la distinction pharmacologique des deux classes de récepteurs. Ainsi, les études d'interaction ligand-récepteur (*binding assay*) montrent que le PBR fixe
5 spécifiquement le PK 11195 tritié ou le Ro 5-4864 tritié avec une constante de dissociation de l'ordre du nanomolaire. La liaison de ces deux radioligands est déplacée par les ligands suivants, classés selon un ordre de puissance de déplacement décroissant : PK 11195 > Ro 5-4864 > diazepam = flunitrazepam >> clonazepam (Le Fur. G. *et al.*, Life Sci. 1983, 32, 1839-1847 et 1849-1856 ; Wang. J.
10 K. T. *et al.*, Mol. Pharmacol. 1984, 25, 349-351). Le clonazepam n'est pas reconnu par le PBR, c'est un ligand sélectif du récepteur central. Diazepam et flunitrazepam ont une affinité équivalente pour les deux types de récepteurs, ils sont dits "mixtes". Le PK 11195 et le Ro 5-4864 ne se lient qu'aux récepteurs de type périphérique ; le Ro 5-4864 présentant les caractéristiques thermodynamiques d'un agoniste et le PK 11195
15 celles d'un antagoniste (Le Fur. G. *et al.*, Life. Sci. 1983, 33, 449-457). Il convient de préciser que ces ligands sont classés en deux groupes structuraux. Le premier comprend les benzodiazépines proprement dites : Ro 5-4864; diazepam, flunitrazepam, clonazepam tandis que le second est formé de dérivés d'isoquinolines carboxamides : PK 11195, PK 14105, SR 26276 (figure 1). Enfin, le PK 14105 et le
20 flunitrazepam ont une propriété particulière : sous irradiation ultraviolette, leur substitution nitro est activée et forme une liaison covalente avec un acide aminé proche. Cette propriété a été utilisée pour la caractérisation des deux récepteurs.

Si la caractérisation pharmacologique permet de distinguer les deux types de récepteurs, centraux et périphériques, d'autres propriétés y contribuent également. En
25 dépit de leur dénomination, les sites périphériques existent aussi dans le système nerveux central, mais leur répartition est différente de celle des sites centraux ; ils sont préférentiellement localisés sur les cellules gliales plutôt que sur les neurones. A l'inverse, le CBR est pratiquement absent des tissus périphériques, tandis que le PBR est largement distribué dans tout l'organisme. Ce dernier est détecté en grande
30 quantité dans les tissus à fonction endocrine (glandes surrénales, testicules et hypophyse) ainsi que dans les tissus présentant un renouvellement cellulaire rapide (peau, épithélium lingual et nasal). Sa présence devient plus faible dans les muscles lisses et les tissus du tube digestif. Une certaine hétérogénéité est retrouvée dans les organes lymphoïdes étudiés par la technique d'autoradiographie sur coupes avec le
35 ligand PK 11195 tritié : la plus forte densité de sites est détectée dans les ganglions lymphatiques suivis des plaques de Peyer intestinales, de la rate et du thymus. A l'intérieur de chaque organe, le marquage suggère une distribution préférentielle au niveau des lymphocytes T et des macrophages. Les zones particulièrement riches sont

la zone marginale de la pulpe blanche pour la rate, la médulla pour le thymus, le paracortex des ganglions lymphatiques et la périphérie des follicules pour les plaques de Peyer.

5 Au niveau subcellulaire, le récepteur périphérique semblerait principalement associé aux mitochondries comme l'indiquent plusieurs corrélations obtenues entre l'activité de liaison de ligands spécifiques du PBR et l'activité enzymatique spécifique de la mitochondrie, après fractionnements subcellulaires. Plus précisément, il s'agirait d'une protéine de 17-18 kd de masse moléculaire, localisée dans la membrane externe des mitochondries (Anholt. R; R; H. *et al*, J. Biol. Chem. 1986, 261, 576-583 ; Doble. A. *et al*, Mol. Pharmacol. 1987, 31, 42-49 ; Antkiewicz-Michaluk. L. *et al*, Mol. Pharmacol. 1988, 34, 272-278 ; Hirsch. J. D. *et al*, Mol. Pharmacol. 1988, 34, 164-172).

10 Toutefois, une localisation membranaire du PBR a été détectée dans la fraction nucléaire (Marangos. P. J. *et al*, Mol. Pharmacol. 1982, 22, 26-33 ; Anholt. R. R. H. *et al*, J. Biol. Chem. 1986, 261, 576-583) ou sur des structures membranaires (Doble. A. *et al*, Eur. J. Pharmacol. 1985, 119, 153-167 ; Antkiewicz-Michaluk *et al*, Mol. Pharmacol., 1988, 34, 272-278 1988).

20 Au niveau nucléaire, l'ADNc codant pour le PBR a été cloné et séquencé. Cet ADNc code pour une protéine de 169 acides aminés, dépourvue de résidu cystéine, ayant une prédominance d'acides aminés basiques et présentant 5 régions hydrophobes transmembranaires. La conformation et l'orientation la plus probable de la protéine serait donnée par ces domaines hydrophobes rapprochés et logés dans la membrane.

25 Au niveau de l'expression, les analyses de *Northern blots* démontrent que les différences quantitatives majeures des taux de l'ARNm spécifique du PBR dans différents tissus sont comparables aux différences de densité du PBR lui-même, trouvées dans ces mêmes tissus. Ceci suggère que la quantité cellulaire de PBR est régulée au niveau de l'expression des gènes. L'utilisation de l'ADNc du PBR humain comme sonde a permis de localiser le gène du PBR dans la bande 22q13.3 du génome humain.

30 L'absence d'homologie entre la séquence du PBR et celle des différentes sous-unités composant le PBR confirme une distinction établie sur la pharmacologie et la localisation tissulaire.

35 Enfin, contrairement aux benzodiazépines centrales pour lesquelles la mise en évidence d'un rôle pharmacologique a précédé la caractérisation d'un récepteur, le site périphérique a été détecté en l'absence d'effets notoires de ces mêmes benzodiazépines à la périphérie, d'où une première qualification "d'accepteur". Mais actuellement, le terme de "récepteur" semble se justifier en raison de nombreux effets biologiques induits par la fixation d'un ligand.

La fonction exacte du récepteur PBR reste à ce jour inconnue mais une surexpression de ce récepteur a été retrouvée lors de beaucoup de phénomènes consécutifs à une ischémie (cérébrale en particulier), d'origine traumatique ou lors de processus de dégénérescence (neuronales types Alzheimer, sclérose latérale amyotrophique ou SLA ...). La plupart du temps, cette surexpression du PBR, mesurée par binding du ^3H -PK 14105, a été considérée comme un facteur d'activation cellulaire (liée à la présence de macrophages).

Les ligands naturels du PBR sont mal connus. Les protoporphyrines (la IX en particulier) semblent être des candidats raisonnables mais il n'a jamais été mis en évidence un quelconque effet pharmacologique de ces produits.

La localisation intracellulaire, au niveau mitochondrial du PBR est bien connue et pourrait être responsable de la relation avec les processus d'apoptose précoces au niveau de la régulation du métabolisme oxydatif mitochondrial. A cet égard, on peut se référer à la publication de Carayon. P. *et al.*, Blood 1996, 87, 3170-3178, qui suggérerait que certaines cellules du système hématopoïétique puissent être résistantes à un stress oxydatif par une surexpression de bcl2 (une protéine anti-apoptotique bien connue), en relation étroite avec le niveau d'expression du PBR. Il n'a à ce jour, jamais été démontré que des ligands PBR puissent avoir un effet pro- ou anti-apoptotique dans un quelconque système ayant un quelconque effet pharmacologique dans les pathologies liées à un dérèglement de l'apoptose. Ces dérèglements sont par ailleurs très nombreux.

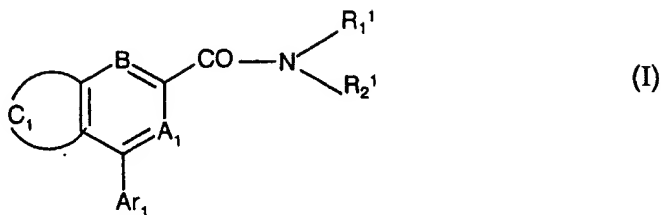
Ainsi, la présente invention concerne l'utilisation de ligands PBR comme composés anti-apoptotiques ainsi que les compositions pharmaceutiques les contenant.

Dans le cadre de cette utilisation, les ligands PBR se comportent comme des agonistes du récepteur.

L'activité anti-apoptotique de ces composés a été mesurée sur de cellules musculaires lisses aortiques humaines sur une lignée de cellules lymphoblastoïdes (U-937) *vis-à-vis* de l'activité pro-apoptotique d'une déprivation en sérum ou après l'ajout de composés toxiques tels que le tumor necrosis factor α (TNF α) ou l'eau oxygénée (H_2O_2) à l'aide d'une trousse de dosage ELISA (de l'anglais "enzyme-linked immunosorbent assay) spécifique détectant la présence d'oligonucléosomes dont l'existence à l'intérieur des cellules est un marqueur spécifique de la mort cellulaire programmée (apoptose), selon la méthode décrite par Del Bino G. *et al.*, Experimental Cell Research 1991, 27, 193 et 1991, 195, 485 ou Darzynkiewicz A *et al.*, Cytometry 1992, 13, 795.

Des ligands avantageux du PBR utilisés dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention sont ceux des formules (I) à (XIII) ci-après :

I - les composés de formule générale (I) :



dans laquelle :

- R_1^1 et R_2^2 représentent indépendamment un groupe alkyle comprenant 1 à 6
5 atomes de carbone, linéaire ou ramifié, un groupe cycloalkyle comprenant 3 à 7
atomes de carbone, un groupe phénylalkyle ou cycloalkylalkyle, dont la partie alkyle
comprend 1 à 3 atomes de carbone,

- R_1^1 et R_2^1 peuvent représenter également un groupe alcényle ou alcynyle
10 comprenant 3 à 6 atomes de carbone, à condition que la double ou la triple liaison ne
soit pas située en position 1-2 par rapport à l'atome d'azote,

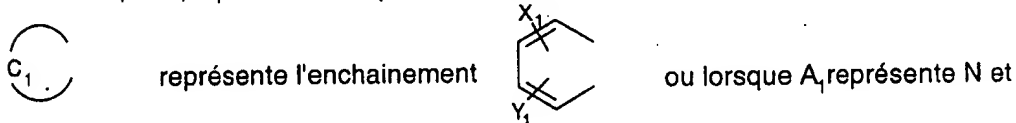
- R_1^1 et R_2^1 peuvent représenter encore un groupe de formule $-R_3^1-Z_1-R_4^1$ dans
laquelle R_3^1 représente un groupe alkylène linéaire ou ramifié de 2 à 6 atomes de
carbone, à condition qu'au moins 2 atomes de carbone séparent l'atome d'azote du
groupe Z_1 ,

- R_4^1 représente un groupe alkyle comportant de 1 à 4 atomes de carbone et
15 Z_1 l'atome d'oxygène, de soufre ou le groupe $>N-R_5^1$, R_5^1 représentant l'atome
d'hydrogène ou un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone,

- R_1^1 et R_2^1 peuvent former avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un
hétérocycle ; comprenant éventuellement un second hétéroatome,

- Ar_1 représente un groupe phényle, pyridyle ou thiényle ou un groupe phényle
20 substitué par un ou deux substituants pris parmi les atomes d'halogène, les groupes
alkyle, alcoxy et alkylthio ayant 1 à 4 atomes de carbone, le groupe trifluorométhyle et
le groupe nitro ;

- A_1 et B_1 représentent indépendamment N ou -CH



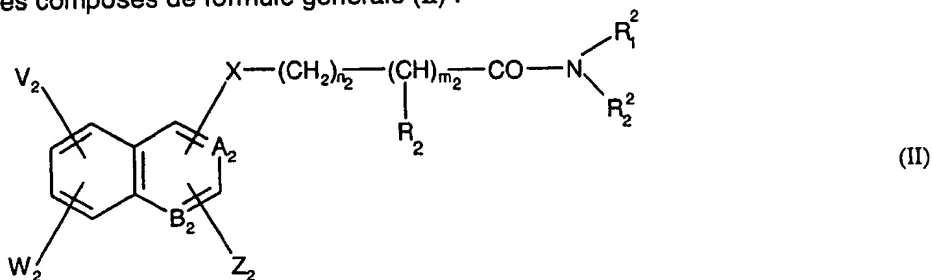
25

B_1 représente CH, l'un des enchaînements suivants :



- X_1 et Y_1 représentant indépendamment l'atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alkyle ou alkoxy comprenant 1 à 3 atomes de carbone, le groupe nitro ou trifluorométhyle décrit dans EP 94 271 ;

5 II - les composés de formule générale (II) :



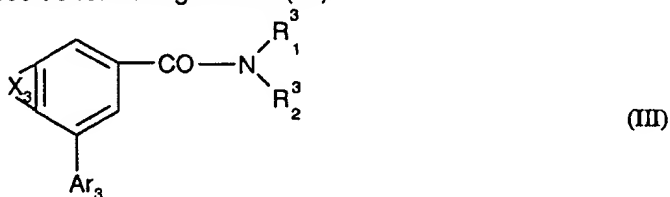
dans laquelle :

- A_2 représente un atome d'azote ou un groupe CH,
- B_2 représente un atome d'azote ou un groupe CH,
- 10 - V_2 et W_2 identiques ou différents, représentent des atomes d'hydrogène ou d'halogène, des groupes alkyle ou alkoxy comportant 1 à 3 atomes de carbone, des groupes nitro ou trifluorométhyle,
- Z_2 est fixé en position ortho ou para par rapport à B_2 et représente un radical phényle, thiényle, pyridyle ou phényle substitué par un ou deux substituants pris parmi
- 15 les atomes d'halogène, les groupes alkyle et alkoxy comportant 1 à 4 atomes de carbone, les groupes trifluorométhyle ou nitro,
- la chaîne $X_2-(CH_2)_{n_2}-(CHR_2)_{m_2}-CO-NR_1^2R_2^2$ est fixée en position ortho ou para par rapport à B_2 ,
- R_2 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle comportant 1 à 3
- 20 atomes de carbone,
- R_1^2 et R_2^2 , identiques ou différents, représentent un groupe alkyle linéaire ou ramifié comportant 1 à 6 atomes de carbone, cycloalkyle comportant 3 à 6 atomes de carbone, phényle, phénylalkyle ou cycloalkylalkyle dont la partie alkyle comporte 1 à 3 atomes de carbone et la partie cycloalkyle comporte 3 à 6 atomes de carbone,
- 25 alcényle comportant 3 à 6 atomes de carbone à condition que la double liaison ne soit pas située en position 1,2 par rapport à l'atome d'azote,
- R_1^2 et R_2^2 peuvent également former ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un cycle pyrrolidine, pipéridine, morpholine ou thiomorpholine,
- X_2 représente un groupe $CH-R_3^2$, $N-R_4^2$, SO , SO_2 ou un atome d'oxygène ou
- 30 de soufre,
- R_3^2 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle comportant 1 à 3 atomes de carbone,
- R_4^2 représente un groupe alkyle comportant 1 à 3 atomes de carbone,

- m_2 est égal à 0 ou 1
- n_2 est égal à 0, 1 ou 2,

étant entendu que lorsque X_2 représente un groupe SO, SO₂ ou N-R₄² la somme $m_2 + n_2$ est au moins égale à 1, étant entendu que lorsque A₂ et B₂ représentent chacun un atome d'azote et Z₂ est en position para par rapport à B₂, X₂ ne peut pas représenter le groupe CH-R₃², étant entendu que lorsque A₂ représente un groupe CH, B₂ représente un atome d'azote, Z₂ est en position ortho par rapport à B₂, X₂ représente un atome d'oxygène et R₂ représente un atome d'hydrogène, la somme $m_2 + n_2$ est différente de 1 et à l'exception du N,N-diméthylcarbamate de phényl-2-quinolyle-4, ses diastéréoisomères, racémiques et énantiomères et lorsqu'il peut exister, son sel d'addition avec un acide décrit dans EP 210 084 ;

III - les composés de formule générale (III) :



15 dans laquelle :

- R₁³ et R₂³, identiques ou différents, représentent des groupes alkyle à chaîne droite ou ramifiée comportant 1 à 4 atomes de carbone, cycloalkylalkyle dont la partie alkyle comporte 1 à 3 atomes de carbone et la partie cycloalkyle comporte 3 à 6 atomes de carbone ou phényle,
- R₁³ et R₂³ peuvent également former ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un cycle pipéridine,
- Ar₃ représente un radical phényle, thiényle ou phényle substitué par un ou deux substituants choisis parmi les atomes d'halogène, les groupes alkyle ou alcoxy comportant 1 à 4 atomes de carbone, nitro ou trifluorométhyle et,

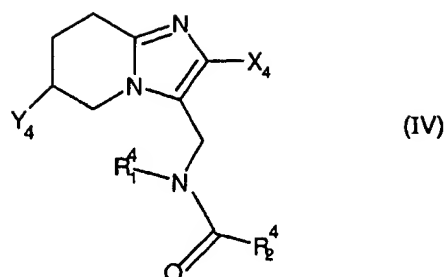
25 - X₃ représente l'un des enchaînements suivants :



et lorsque le groupe NR₁³R₂³ comporte au moins un atome de carbone asymétrique, leurs racémiques et stéréoisomères décrit dans EP 248 734 ;

30 IV - les composés, sous forme d'énantiomères purs ou de mélange d'énantiomères, répondant à la formule générale (IV) :

8



dans laquelle ,

- X_4 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe alcoxy en C_1 - C_4 ou un groupe alkyle en C_1 - C_6 ,

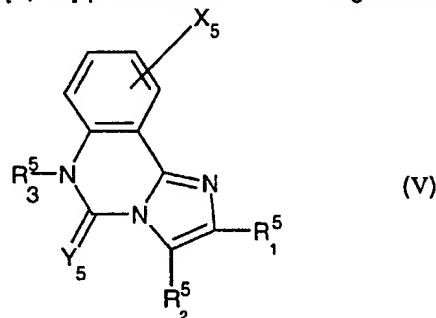
5 - Y_4 représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle,

- R_1^4 représente un groupe alkyle en C_1 - C_4 , et

- R_2^4 représente un groupe alkyle en C_1 - C_6 ,

ainsi que leurs sels d'addition à des acides acceptables en pharmacologie décrit dans EP 295 161 ;

10 V - les dérivés d'imidazo[1,2-c]quinazoline de formule générale (V) :



dans laquelle :

- Y_5 représente un atome d'oxygène ou de soufre ;

- R_1^5 représente :

15 a) un radical ayant 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, éventuellement substitué par un radical phényle lui-même éventuellement mono- ou di-substitué par un atome d'halogène ou un radical alkyle ou alcoxy ayant chacun de 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée ;

b) un radical cycloalkyle mono, bi ou tricyclique renfermant de 1 à 3
20 atomes de carbone ;

c) un groupe aromatique choisi parmi le groupe formé de :

- un radical phényle non substitué et les radicaux phényle mono- et di-substitués par un substituant choisi parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle et alkoxy ayant chacun de 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite et ramifiée,

25 et

- un radical furyle et un radical thiényle, ou

d) un radical acyle, tel que par exemple un radical alkoxy-carbonyle, aminocarbonyle, N,N-dialkylaminocarbonyle dans lequel le groupe alkyle renferme de 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, ou un radical benzoyle éventuellement mono- ou di-substitué par un atome d'halogène ou un radical alkyle ou alkoxy ayant chacun de 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée ;

- R_2^5 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical alkyle contenant de 1 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical amino alkylamino ou dialkyl amino dans lequel la partie alkyle renferme de 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée ;

10 - R_3^5 représente :

a) un atome d'hydrogène,

b) un radical alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, éventuellement substitué par un radical aryle tel que par exemple un radical phényle, lui-même éventuellement mono- ou poly-substitué par un radical alkyle

15 ou alkoxy ayant chacun de 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée, ou ;

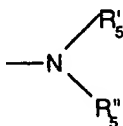
c) un radical de formule :



dans laquelle :

- A_5 est un radical alkylène en chaîne droite ou ramifiée ayant de 1 à 6 atomes
20 de carbone, et

- R^5 est un radical alkoxy ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou un radical amino de formule :



dans laquelle R'_5 et R''_5 , identiques ou différents, représentent chacun un atome
25 d'hydrogène ou un radical alkyle contenant de 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée éventuellement substitué par un radical hydroxy ou alkoxy ayant de 1 à 6 atomes de carbone, ou R'_5 et R''_5 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, un radical hétérocyclique penta ou hexagonal renfermant éventuellement un second hétéroatome et éventuellement substitué tel que par exemple un radical
30 morpholino ou N-méthylpipérazinyle,

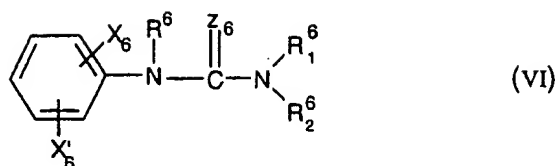
d) un radical aryle tel que par exemple un radical phényle, éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle ou alkoxy ayant chacun de 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée,

- X_5 représente un atome d'hydrogène, décrit dans EP 446 141 ;

35

VI - les composés de formule générale (VI) :

10



dans laquelle,

- X_6 et X'_6 représentent un hydrogène ou un halogène, X'_6 pouvant être en position ortho, méta ou para.

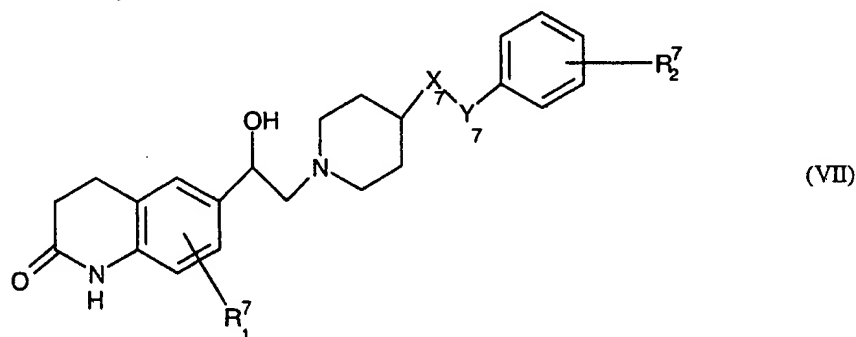
5 - R^6 est l'hydrogène ou un alkyle en C_1 à C_3

- Z_6 est un atome d'oxygène ou de soufre

R_1^6 est un alkyle en C_1 à C_5 et R_2^6 est un groupe phényle éventuellement substitué par un groupe nitro ou un halogène, ou bien R_1^6 et R_2^6 forment ensemble un

10 hétérocycloalkyle avec au moins un hétéroatome constitué par l'atome d'azote sur lequel ils sont rattachés décrits dans FR 2 669 926 ;

VII - les composé, sous forme d'isomère optique pur ou de mélange de deux énantiomères, répondant à la formule générale (VII) :



15

dans laquelle :

- R_1^7 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe méthyle,

- R_2^7 représente un ou deux substituants choisis parmi les atomes d'hydrogène et d'halogène et les groupes (C_{1-4}) alkyle, hydroxy, (C_{1-4}) alcoxy, trifluorométhyle, acétylamino et méthylsulfonylamino, et

20

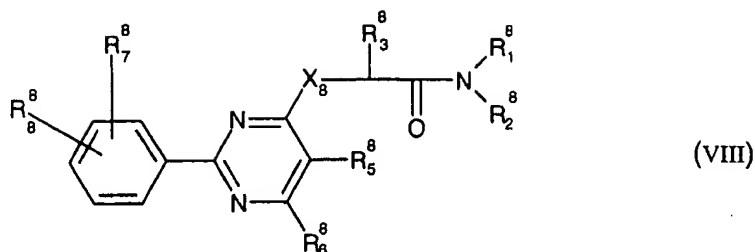
soit X_7 représente un groupe CH_2 et Y_7 représente un groupe CH_2 ; $(CH_2)_2$ ou CO ,

soit X_7 représente un groupe CO et Y_7 représente un groupe CH_2 , étant exclu le composé dans la formule duquel R_1^7 et R_2^7 représentent chacun un atome d'hydrogène et X_7 et Y_7 représentent chacun un groupe CH_2 , à l'état de base libre ou de sel d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable décrits dans EP 524846 ;

25

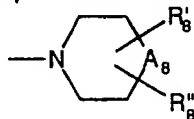
VIII - les dérivés d'acétamide de formule générale (VIII) :

11



dans laquelle :

- X_8 représente un atome d'oxygène ou un groupe NR_4 ,
- R_3^8 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle ou hydroxylalkyle,
- 5 - R_4^8 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, ou
- $R_3^8 + R_4^8$ représente une pyrrolidine complète, pipéridine ou un groupe 2,3-dihydro-1H-indole,
- R_5^8 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle (éventuellement substitué par un hydroxyl, un amino éventuellement lui même protégé par un
- 10 carboxyle pouvant être substitué, benzyloxy, acyloxy ou alcoxy), alcényle, CF_3 , halo, amino, monoalkylamino, dialkylamino, acylamino, nitro, carbamoyle, mono(alkyl)carbamoyle, di(alkyl)carbamoyle ou éventuellement carboxyl protégé,
- R_6^8 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, trifluorométhyle ou phényle éventuellement substitué, ou
- 15 - $R_3^8 + R_6^8$ représente un groupe $(CH_2)_{n_8}$ avec $n_8 = 3$ à 6 ;
- R_7^8 représente un hydrogène, un halogène, un groupe alkyle ou alkoxy, CF_3 , hydroxy, cyano, nitro, amino, monoalkylamino ou dialkylamino,
- R_8^8 représente un hydrogène, un halogène, un groupe alkyle ou alkoxy,
- R_1^8 représente un hydrogène, un alkyle, alcényle ou cycloalkylalkyle,
- 20 - R_2^8 représente un groupe alkyle, cycloalkyle, un phényle éventuellement substitué ou phénylalkyle éventuellement substitué ou,
- $NR_1^8 R_2^8$ représente un groupe de formule :



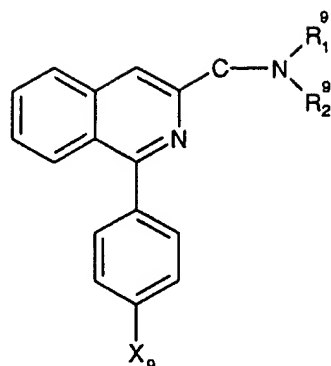
dans laquelle :

- 25 - A_8 correspond une à une liaison, un méthyle, un oxygène ou HN,
- R'_8, R''_8 représente un hydrogène ou un alkyle, et si A_8 représente une liaison,
- et R'_8 et R''_8 sont en position 2 et 3 sur le cycle, alors R'_8 et R''_8 peuvent fusionner et former un cycle benzène décrits dans la demande de brevet WO 96/32383 ;

30

IX - les dérivés d'isoquinolinecarboxamide de formule générale (IX) :

12

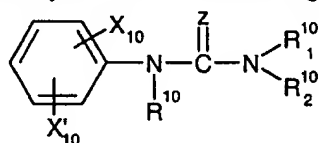


(IX)

dans laquelle :

- R_9^1 et R_9^2 représentent un groupe alkyle comportant de 1 à 6 atomes de carbone, cycloalkyle comportant de 3 à 7 atomes de carbone, phénylalkyle avec 1 à 3 atomes de carbone ou (C_3-C_7) cycloalkyl (C_1-C_3) alkyle, et
- X_9 représente une iode ou un brome décrit dans JP 07165721 ;

X - les dérivés N-phénylthiourée de formule générale (X) :



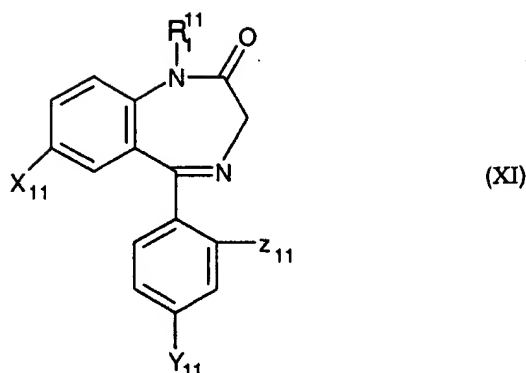
(X)

10 dans laquelle :

- X_{10} et X'_{10} représente un hydrogène ou un halogène,
- R^{10} représente un hydrogène ou un groupe (C_1-C_3) alkyle,
- Z_{10} représente un atome d'oxygène ou de soufre,
- R_1^{10} représente un groupe alkyle comportant de 1 à 5 atomes de carbone,
- R_2^{10} représente un groupe phényle éventuellement substitué par un atome d' halogène ou un groupe nitro,
- $NR_1^{10}R_2^{10}$ comporte au moins un hétéroatome constitué par l'atome d'azote décrit dans FR 2 669 926 ;

20 XI - les composés de formule générale (XI) :

13

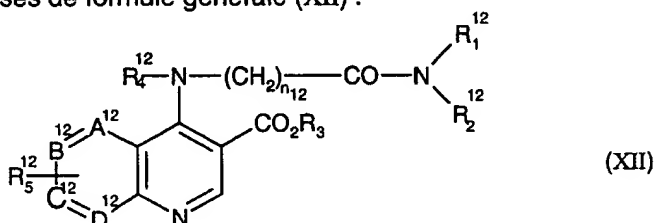


dans laquelle :

- R_1^{11} représente un groupe (C_1 - C_3) alkyle, (C_2 - C_3)alkényle ou (C_2 - C_3) alkynyle,
- Y_{11} représente un halogène, hydroxy ou alcoxy,
- X_{11} représente halogène ou un hydrogène et,
- Z_{11} représente un atome d'hydrogène ou un halogène décrits dans US

4,898,861 A

XII - les composés de formule générale (XII) :



dans laquelle :

- R_1^{12} et R_2^{12} , indépendamment l'un de l'autre, représentent l'atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C_1 à C_6 , un groupe phényle ou benzyle, ou R_1^{12} et R_2^{12} peuvent former avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle saturé en C_4 à C_8 ,

- R_3^{12} et R_4^{12} , indépendamment l'un et l'autre, représentent l'atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1 à C_6 ,

- R_5^{12} représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un groupe alkyle en C_1 à C_4 , alcoxy en C_1 à C_4 , nitro ou trifluorométhyle, étant entendu que les groupes alkyles peuvent être linéaires, ramifiés ou cycliques, et que les groupes phényle ou benzyle peuvent être éventuellement substitués par les groupes alkyles en C_1 à C_6 , alcoxy en C_1 à C_6 , trifluorométhyle ou nitro, ou par les atomes d'halogène,

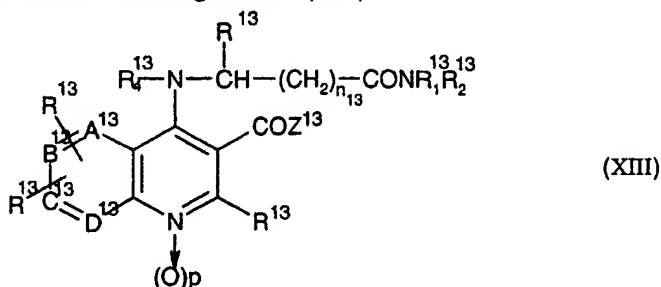
- n_{12} est 1,2 ou 3 et

- l'un des symboles A^{12} , B^{12} , C^{12} ou D^{12} représente N et les autres représentent

25 CH,

-ainsi que les N-oxydes des azotes hétérocycliques et leurs sels d'addition avec des acides et les bases pharmaceutiquement acceptables décrits dans le brevet EP 346 207B :

5 **XIII** - les composés de formule générale (XIII) :



dans laquelle :

- R_1^{13} et R_2^{13} identiques ou différents, représentent chacun l'atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C_1 à C_6 ou alkényle en C_2 à C_6 , un groupe phényle ou benzyle, ou R_1^{13} et R_2^{13} forment avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle saturé choisi parmi pipéridine, pyrrolidine, morpholine et pipérazine,
- R_3^{13} représente l'atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C_1 à C_6 , phénylalkyle en C_7 à C_9 , ou phényle
- R_4^{13} représente l'atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1 à C_4
- R_5^{13} et R_6^{13} identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe alkyle ou alcoxy en C_1 à C_3 , un groupe nitro, trifluorométhyle, ou ensemble forment un groupe méthylènedioxy,
- Z^{13} représente OR^{13} dans lequel R_7^{13} représente l'atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1 à C_6 ; $NR_8^{13}R_9^{13}$ dans lequel R_8^{13} et R_9^{13} représentent chacun l'atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C_1 à C_4 , un groupe phényle ou benzyle ; un groupe alkyle en C_1 à C_4 ; un groupe benzyle ; un groupe aryle choisi parmi les groupes phényle, pyridyle, pyrrolyle, furyle, thiényle et imidazolyle,
- R_{10}^{13} représente l'atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C_1 à C_4 ou un groupe phényle, étant entendu que lorsque Z_{13} n'est pas un groupe benzyle ou aryle, R_3^{13} ne représente pas H, les groupes phényle et benzyle pouvant être substitués par les atomes d'halogène, les groupes alcoxy, alkyles et thioalkyles en C_1 à C_3 , les groupes nitro, trifluorométhyle et hydroxy, les groupes alkyle et alcoxy pouvant être linéaires, ramifiés ou cycliques,
- n_{13} représente 0, 1 ou 2, représente 0 ou 1 et
- l'un des symboles A_{13} , B_{13} , C_{13} , D_{13} représente N et les autres CH ou A_{13} , B_{13} , C_{13} , D_{13} représente chacun CH, sous forme d'un racémique ou des énantiomères, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides ou les bases pharmaceutiquement acceptables décrit dans le brevet EP 346 208 ;

Un composé avantageux pour l'utilisation selon l'invention est le SR 26276 et ses sels et solvats décrits dans EP 346 208, exemple numéro 84.

Des composés représentatifs de l'invention et leurs sels pharmaceutiquement acceptables, inhibent, en fonction du temps et de la dose, l'effet pro-apoptotique induit
5 par la déprivation en sérum ou bien par l'ajout de $\text{TNF}\alpha$ ou de H_2O_2 .

Ainsi, selon un aspect ultérieur, la présente invention concerne l'utilisation de composés de formule (I) à (XIII), d'un des composés avantageux ou préférés cités ci-dessus, ou de leurs sels et solvats pharmaceutiquement acceptables pour la
10 préparation d'un médicament destiné au traitement des maladies pouvant être soignées par une diminution de l'apoptose.

De telles pathologies sont par exemple les maladies liées à une activité apoptotique anormale, les affections oculaires telles que cataracte ou glaucome, l'ostéoporose, les fractures osseuses, les lésions épidermiques, la resténose, les conditions liées à une prolifération ou migration incorrecte des cellules musculaires
15 lisses, les inflammations du système respiratoire, l'asbestose, la silicose, le lupus érythémateux, la granulomatose, la granulomatose éosinophilique, les ulcères gastriques et duodénaux, les oesophagites, les entérites, les gastrites, la septicémie, les dysfonctionnements de l'hématopoïèse et/ou lymphopoïèse, la fibrose cystique, le psoriasis, les neuropathies périphériques, les lésions cérébrales causées par une
20 attaque, les maladies entraînant une démyélinisation en général comme la sclérose en plaque, les maladies qui impliquent une dégénérescence neuronale comme démence vasculaire, troubles post-apoplectiques, syndromes post-traumatiques dus à un traumatisme crânien, troubles dérivant d'anoxies cérébrales, maladie d'Alzheimer, démence sénile, démence subcorticale, telle que la chorée de Huntington et la maladie
25 de Parkinson, démence provoquée par le SIDA, neuropathies dérivées de morbidité ou dommage des nerfs sympathiques ou sensoriels, et maladies cérébrales, telles que l'oedème cérébral, et les dégénérescences spinocérébelleuses, la sclérose latérale amyotrophique, ou encore les maladies nécessitant une cardioprotection comme l'infarctus du myocarde, les ischémies cardiaques, les insuffisances cardiaques, le
30 vasospasme coronarien, l'angine de poitrine, maladies du coeur et valvulopathies, les maladies cardiaques inflammatoires, les myopathies, les effets secondaires dus à des médicaments cardiotoxiques ou encore chez des patients soumis à une chirurgie cardiaque.

Selon un aspect particulièrement avantageux, la présente invention concerne
35 l'utilisation des composés de formule (I) à (XIII) d'un des composés avantageux ou préférés cités ci-dessus, ou de leurs sels et solvates pharmaceutiquement acceptables pour la préparation de médicaments aptes à inhiber l'apoptose.

C'est grâce à cette activité anti-apoptotique que les composés de la présente invention peuvent être utilisés pour la préparation de médicaments destinés à des infections par antivirus telles que HIV et HTLV 1 et 2 (de l'anglais human immunodeficiency virus et human T lymphocyte virus) et de leurs conséquences
5 comme les leucémies, des myélopathies et arthropathies, des hépatites (C, A, B, F), du SIDA, des déficits immunitaires, du vieillissement cellulaire, des phénomènes de dégénérescence tissulaire, de l'inflammation, de la prolifération cellulaire, des maladies infectieuses, du rejet de greffes, de la polyarthrite rhumatoïde aiguë ou chronique, de la colite ulcéreuse, de la purpura thrombocytopénique, de l'anémie
10 hémolytique autoimmune, du diabète de type I (insulino-dépendant), du syndrome myélodysplasique, des maladies à prions, du syndrome de détresse respiratoire, de l'hypertrophie prostatique, de l'asthme, de l'athérosclérose et de ses complications thrombo-emboliques, des maladies rénales et des glomérulonéphrites, les maladies liées à une activité apoptotique anormale, les affections oculaires telles
15 que cataracte ou glaucome, l'ostéoporose, les fractures osseuses, les lésions épidermiques, la resténose, les conditions liées à une prolifération ou migration incorrecte des cellules musculaires lisses, les inflammations du système respiratoire, l'asbestose, la silicose, le lupus érythémateux, la granulomatose, la granulomatose éosinophilique, les ulcères gastriques et duodénaux, les oesophagites, les entérites,
20 les gastrites, la septicémie, les dysfonctionnements de l'hématopoïèse et/ou lymphopoïèse, la fibrose kystique, le psoriasis, les neuropathies périphériques, les lésions cérébrales causées par une attaque, les maladies entraînant une démyélinisation en général comme la sclérose en plaque, les maladies qui impliquent une dégénérescence neuronale comme démence vasculaire, troubles post-
25 apoplectiques, syndromes post-traumatiques dus à un traumatisme crânien, troubles dérivant d'anoxies cérébrales, maladie d'Alzheimer, démence sénile, démence subcorticale, telle que la chorée de Huntington et la maladie de Parkinson, démence provoquée par le SIDA, neuropathies dérivées de morbidité ou dommage des nerfs sympathiques ou sensoriels, et maladies cérébrales, telles que l'œdème cérébral, et les
30 dégénérescences spinocérébelleuses, la sclérose latérale amyotrophique, ou encore les maladies nécessitant une cardioprotection comme l'infarctus du myocarde, les ischémies cardiaques, les insuffisances cardiaques, le vasospasme coronarien, l'angine de poitrine, les maladies du cœur et valvulopathies, les maladies cardiaques inflammatoires, les effets secondaires dus à des médicaments cardiotoxiques ou
35 encore chez des patients soumis à une chirurgie cardiaque.

Selon le but de la présente invention, par l'expression "traitement des maladies" on entend aussi bien les soins des maladies que la prévention, lorsque cela

est possible. Ainsi, par exemple, lorsque l'on considère le rejet de greffes, les compositions pharmaceutiques peuvent être utilisées dans un but de prévention.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne une méthode pour inhiber l'apoptose, qui comprend l'administration à un mammifère en ayant besoin
5 d'une dose efficace d'un composé de formule (I) à (XIII), d'un des composés avantageux ou préférés cités ci-dessus, ou d'un de leurs sels et solvates pharmaceutiquement acceptables.

Selon un aspect préféré, le SR 26276 et ses sels et solvats pharmaceutiquement acceptables sont administrés sous forme microparticulaire.

10 Les composés de formule (I) à (XIII), l'un des composés avantageux ou préférés cités ci-dessus ou leurs sels et solvates pharmaceutiquement acceptables sont de préférence administrés par voie orale.

La quantité de principe actif à administrer dépend du degré d'avancement de la maladie ainsi que de l'âge et du poids du patient. Néanmoins, les doses unitaires
15 comprennent généralement de 0,25 à 700 mg, avantageusement de 0,5 à 300 mg, de préférence de 1 à 150 mg, par exemple entre 2 et 50 mg de principe actif. Ces doses unitaires sont administrées normalement une ou plusieurs fois par jour, de préférence une à trois fois par jour, la dose globale chez l'homme étant variable entre 0,5 et 1400 mg par jour, par exemple de 1 à 900 mg par jour, avantageusement de 2 à 500 mg par
20 jour, plus convenablement de 2 à 200 mg par jour. Lorsque le principe actif administré est par exemple le SR 26276, la dose unitaire comprend généralement de 0,5 à 10 mg, avantageusement de 1 à 5, de préférence de 1 à 3 mg, par exemple 1 - 1,5 - 2 - 2,5 - 3 mg de principe actif. Ces doses unitaires sont administrées normalement une ou plusieurs fois par jour, de préférence une à trois fois par jour, la dose globale chez
25 l'homme étant variable entre 0,5 et 50 mg par jour, par exemple de 1 à 20 mg par jour, avantageusement de 2 à 10 mg par jour.

Les doses et quantités ci-dessus se réfèrent aux composés de formule (I) à (XIII) ou à l'un des composés avantageux ou préférés cités ci-dessus, sous forme non-salifiée.

30 Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, le principe actif peut être administré sous formes unitaires d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux mammifères, aux animaux et aux êtres humains pour le traitement des affections susmentionnées. Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent par
35 exemple les comprimés éventuellement sécables, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales.

Lorsque l'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on mélange l'ingrédient actif principal avec un véhicule pharmaceutique tel que la

gélatine, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc, la gomme arabique ou analogues. On peut enrober les comprimés de saccharose ou d'autres matières appropriées ou encore les traiter de telle sorte qu'ils aient une activité prolongée ou retardée et qu'ils libèrent d'une façon continue une quantité prédéterminée de principe
5 actif.

On obtient une préparation en gélules en mélangeant l'ingrédient actif avec un diluant et en versant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.

Une préparation sous forme de sirop ou d'elixir peut contenir l'ingrédient actif conjointement avec un édulcorant, acalorique de préférence, du méthylparaben et du
10 propylparaben comme antiseptiques, ainsi qu'un agent donnant du goût et un colorant approprié.

Les poudres ou les granules dispersibles dans l'eau peuvent contenir l'ingrédient actif en mélange avec des agents de dispersion ou des agents mouillants, ou des agents de mise en suspension, comme la polyvinylpyrrolidone, de même
15 qu'avec des édulcorants ou des correcteurs du goût.

Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs.

Dans les compositions pharmaceutiques selon la présente invention, le principe actif peut être aussi sous forme de complexe d'inclusion dans des cyclodextrines, leurs
20 éthers ou leurs esters. Les PREPARATIONS et les EXEMPLES ci-dessous illustrent mieux l'invention.

PREPARATION 1

40 000 cellules musculaires lisses isolées de l'aorte humaine (fournisseur :
25 CLONETICS) sont placées dans une boîte de 35 mm dans un milieu contenant 2 ml de DMEM (Milieu de Eagle modifié par Dulbecco contenant 4,5 g/l de glucose, 3,7 g/l de NaHCO_3 et ne contenant pas de L-glutamine ni de Na-pyruvate). On ajoute 20% v/v de sérum de veau foetal décomplémenté 30 minutes à 80°C, de la L-glutamine 4 mM, 50 U/ml de pénicilline et 50 µg/ml de streptomycine. On laisse les cellules dans ce
30 milieu pendant une période de croissance de trois jours avant de les soumettre aux expérimentations selon les exemples rapportés plus loin.

PREPARATION 2

75 000 cellules de la lignée lymphoblastoïde U937 (fournisseur : ATCC) sont
35 placées dans une boîte de 35 mm dans un milieu contenant 2 ml de RPMI 1640(contenant 2 g/l de glucose, et ne contenant pas de L-glutamine). On ajoute 20% v/v de sérum de veau foetal décomplémenté 30 minutes à 80°C, de la L-glutamine 4 mM, 50 U/ml de pénicilline et 50 µg/ml de streptomycine. On laisse les cellules dans ce

milieu pendant une période de croissance de trois jours avant de les soumettre aux expérimentations selon les exemples rapportés plus loin.

PREPARATION 3

5 Les boîtes contenant les cellules sont préparées comme dans la PREPARATION 1 ou la préparation 2. On induit l'apoptose par trois méthodes différentes:

- a) en remplaçant le milieu de la PREPARATION 1 par le même milieu ne contenant que 0,2% de sérum de veau foetal.
- 10 b) en ajoutant au milieu décrit dans la PREPARATION 1 des doses croissantes de $\text{TNF}\alpha$ (0,01 ng/ml à 100 ng/ml)
- c) en ajoutant au milieu décrit dans la PREPARATION 1 ou la PREPARATION 2 des doses croissantes de H_2O_2 (0,1 μM à 100 μM)

Par un test ELISA de dosage des mono- et oligonucléosomes associés aux
15 histones cytoplasmiques après lavage et lyse cellulaire, les effets des composés de l'invention sur l'apoptose sont mesurés après 24 heures de contact avec les cellules en comparaison avec les taux d'apoptose obtenus en absence de produits (taux maximum d'apoptose) ou en présence de 20% de sérum de veau foetal (taux minimum d'apoptose).

20

EXEMPLE 1

Des boîtes contenant des cellules sont préparées comme dans les PREPARATIONS 1 ou 2. On prépare des boîtes contenant des cellules comme dans la PREPARATION 1 ou 2 et on induit l'apoptose comme dans la PREPARATION 3
25 selon la méthode

a). On mesure les-effets anti-apoptotiques du SR 26276 et du composé Ro5-4864 après 24 heures de contact avec les cellules en comparaison avec les témoins (0,2 % de sérum foetal de veau et 20% de sérum foetal de veau

b) par la méthode décrite dans la PREPARATION 3.

30 Les composés testés inhibent de manière significative l'apoptose induite par déprivation de sérum dès 24 heures de contact avec les cellules et pendant 7 jours au moins.

EXEMPLE 2

35 Des boîtes contenant des cellules sont préparées comme dans la PREPARATION 1 ou 2. On induit l'apoptose selon la méthode b) de la PREPARATION 3. Les taux d'apoptose sont mesurés après 24 heures de contact avec les cellules par la méthode décrite dans la PREPARATION 3 ; en comparaison

avec les témoins (20 % de sérum foetal de veau et 20% de sérum de veau foetal + TNF alpha) par la méthode décrite dans la PREPARATION 3. Le SR 26276 et le composés Ro 5-4864 inhibent de façon significative l'effet pro-apoptotique du TNF α .

5 **EXEMPLE 3**

Des boîtes contenant des cellules sont préparées comme dans la PREPARATION 1 ou 2. On induit l'apoptose selon la méthode c) de la PREPARATION 3. Les taux d'apoptose sont mesurés après 24 heures de contact avec les cellules par la méthode décrite dans la PREPARATION 3 en comparaison avec les témoins (20 % de sérum de veau foetal et 20% de sérum de veau foetal + H₂O₂) par la méthode décrite dans la PREPARATION 3. Le SR 26276 et le composés Ro5-4864 inhibent de façon significative l'effet pro-apoptotique de H₂O₂.

REVENDEICATIONS

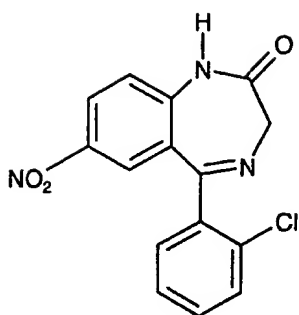
1. Utilisation d'un ligand du récepteur périphérique des benzodiazépines pour la préparation de compositions pharmaceutiques capable d'inhiber l'apoptose.
2. Utilisation selon la revendication 1 caractérisé en ce que ledit ligand est
5 un ligand du récepteur benzodiazépine périphérique.
3. Utilisation selon la revendication 1 caractérisé en ce que ledit ligand du récepteur benzodiazépine périphérique est un agoniste.
4. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 caractérisée en ce que le ligand du récepteur benzodiazépine périphérique est un anti-apoptotique.
- 10 5. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que les compositions pharmaceutiques sont indiquées pour le traitement des infections par antivirus telles que HIV et HTLV 1 et 2 (de l'anglais human immunodeficiency virus et human T lymphocyte virus) et de leurs conséquences comme des leucémies, des myélopathies et arthropathies, des hépatites (C, A, B, F), du SIDA, des déficits
15 immunitaires, du vieillissement cellulaire, des phénomènes de dégénérescence tissulaire, de l'inflammation, de la prolifération cellulaire, des maladies infectieuses, de la colite ulcéreuse, de la purpura thrombocytopénique, de l'anémie hémolytique autoimmune, du diabète de type I (insulino-dépendant), du syndrome myélodysplasique, des maladies à prions, du syndrome de détresse respiratoire, de
20 l'hypertrophie prostatique, de l'asthme, de l'athérosclérose et de ses complications thrombo-emboliques, des maladies rénales et des glomérulonéphrites, les maladies liées à une activité apoptotique anormale, les affections oculaires telles que cataracte ou glaucome, l'ostéoporose, les fractures osseuses, les lésions épidermiques, la resténose, les conditions liées à une prolifération ou migration incorrecte des cellules
25 musculaires lisses, les inflammations du système respiratoire, l'asbestose, la silicose, le lupus érythémateux, la granulomatose, la granulomatose éosinophilique, les ulcères gastriques et duodénaux, les oesophagites, les entérites, les gastrites, la septicémie, les dysfonctionnements de l'hématopoïèse et/ou lymphopoïèse, la fibrose cystique, le psoriasis, les neuropathies périphériques, les lésions cérébrales causées par une
30 attaque, les maladies entraînant une démyélinisation en général comme la sclérose en plaque, les maladies qui impliquent une dégénérescence neuronale comme démence vasculaire, troubles post-apoplectiques, troubles dérivant d'anoxies cérébrales, démence sénile, démence subcorticale, telle que la maladie de Parkinson, démence provoquée par le SIDA, neuropathies dérivées de morbidité ou dommage des nerfs
35 sympathiques ou sensoriels, et maladies cérébrales, telles que l'oedème cérébral, et les dégénérescences spinocérébelleuses, ou encore les maladies nécessitant une cardioprotection comme l'infarctus du myocarde, les ischémies cardiaques, les insuffisances cardiaques, le vasospasme coronarien, l'angine de poitrine, les maladies

du coeur et valvulopathies, les maladies cardiaques inflammatoires, les myopathies, les effets secondaires dûs à des médicaments cardiotoxiques ou encore chez des patients soumis à une chirurgie cardiaque.

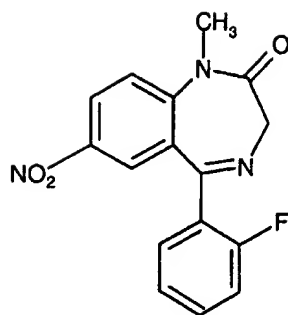
5 6. Utilisation selon la revendication 5, caractérisée en ce que les compositions pharmaceutiques sont indiquées pour le traitement des pathologies liées à une activité apoptotique anormale.

10 7. Utilisation selon la revendication 6, caractérisée en ce que les compositions pharmaceutiques sont indiquées pour le traitement d'une maladie choisie parmi le cancer et ses métastases; les infections par antivirus telles que HIV et HITV 1 et 2 et leurs conséquences comme les leucémies ; les myélopathies et arthropathies; les hépatites (C, A, B, F); le SIDA; les déficits immunitaires; le vieillissement cellulaire; les phénomènes de dégénérescence tissulaire; la prolifération cellulaire; les maladies infectieuses; le rejet de greffes; la colite ulcéreuse; la purpura thrombocytopénique; l'anémie hémolytique autoimmune; le diabète de type I (insulino-dépendant); le
15 syndrome myélodysplasique; les maladies à prions; Le syndrome de détresse respiratoire; l'hypertrophie prostatique; l'asthme; l'athérosclérose et ses complications thrombo-emboliques; les maladies rénales et les glomérulonéphrites.

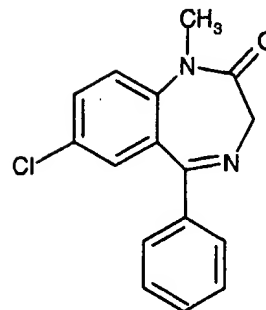
1/1



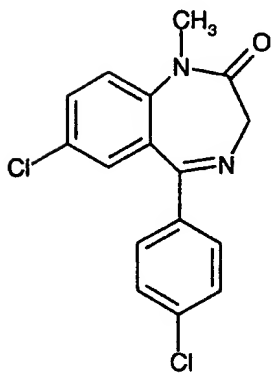
CLONAZEPAM



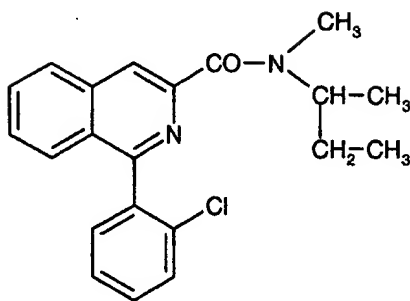
FLUNITRAZEPAM



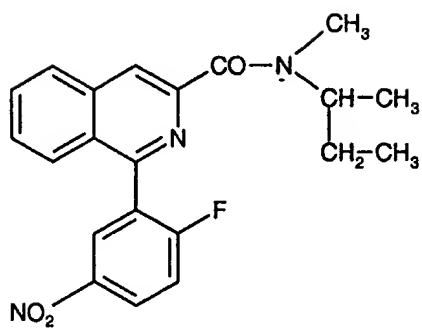
DIAZEPAM



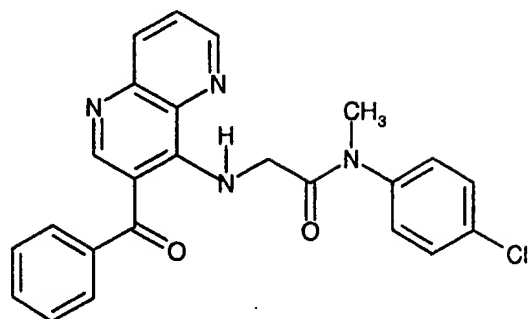
Ro 5-4864



PK 11195



PK 14105



SR 26276

**Figure 1 : Principaux ligands des récepteurs centraux
et périphériques des benzodiazépines**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 99/01069

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K31/00 A61K31/55 A61K31/47 A61K31/435

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	US 5 776 946 A (MCGEER EDITH G ET AL) 7 July 1998 (1998-07-07) the whole document ---	1-7
X	US 5 091 381 A (KIM SUN H ET AL) 25 February 1992 (1992-02-25) the whole document ---	1-7
X	D.L. BALLANTYNE ET AL.: "PROLONGATION OF SURVIVAL IN MOUSE TAIL SKIN ALLOGRAFTS BY VALIUM (DIAZEPAM)" TRANSPLANTATION, vol. 23, no. 2, 1977, pages 163-164, XP002091187 the whole document --- -/--	1-7



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 September 1999

Date of mailing of the international search report

05/10/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hoff, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internal Application No

PCT/FR 99/01069

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	D.L. BALLANTYNE ET AL.: "PROLONGATION OF SKIN ALLOGRAFT SURVIVAL BY VALIUM (DIAZEPAM)" TRANSPLANTATION PROCEEDINGS, vol. 7, no. 4, 1975, pages 581-586, XP002091188 the whole document	1-7
X	A. LUSSIER ET AL.: "POLYARTHRITE RHUMATOIDE: TRAITEMENT 1972" UNION MEDICAL DU CANADA, vol. 101, no. 7, 1972, pages 1346-1351, XP002091189 * the whole document, in particular page 1350, right and column, second paragraph *	1-6
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 104, no. 25, 23 June 1986 (1986-06-23) Columbus, Ohio, US; abstract no. 219000, F.R. BERA ET AL.: "Anti-inflammatory effects of some benzodiazepines" XP002091196 abstract & CLUJUL MED., vol. 58, no. 3, 1985, pages 283-285,	1-6
X	EP 0 826 673 A (DAINIPPON PHARMACEUTICAL CO) 4 March 1998 (1998-03-04) abstract page 18, line 35 - page 25, line 45 page 57, line 38 - line 45; claims 1, 21-26	1-6
X	& WO 96 32383 A (DAINIPPON) 17 October 1996 (1996-10-17) cited in the application	1-6
X	EP 0 176 928 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG ;BOEHRINGER INGELHEIM INT (DE)) 9 April 1986 (1986-04-09) the whole document	1-7
X	EP 0 094 271 A (PHARMA LAB) 16 November 1983 (1983-11-16) cited in the application abstract page 1, line 15 - page 2, line 12 page 31, line 1 - line 10; claims	1-7
X	EP 0 210 084 A (RHONE-POULENC SANTE) 28 January 1987 (1987-01-28) cited in the application abstract page 11, line 8 - line 12	1-7

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 99/01069

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 248 734 A (RHONE POULENC SANTE) 9 December 1987 (1987-12-09) cited in the application abstract page 4, line 42 - line 44 page 11, line 57 - line 58 ---	1-6
X	EP 0 295 161 A (SYNTHELABO) 14 December 1988 (1988-12-14) cited in the application abstract page 5, line 46 - line 55; claims ---	1-7
X	EP 0 524 846 A (SYNTHELABO) 27 January 1993 (1993-01-27) cited in the application abstract page 24, line 1 -page 25, line 10; claims ---	1-7
X	EP 0 446 141 A (ADIR) 11 September 1991 (1991-09-11) cited in the application abstract page 6, line 29 - line 37 page 20, line 20 - line 26; claims 1,14 ---	1-7
X	US 4 898 861 A (MORGAN JAMES I ET AL) 6 February 1990 (1990-02-06) cited in the application the whole document ---	1-7
X	EP 0 346 208 A (SANOFI SA) 13 December 1989 (1989-12-13) cited in the application abstract page 2, line 53 - line 56 page 6, line 22 - line 33; claims; examples ---	1-7
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 007, no. 289 (C-202), 23 December 1983 (1983-12-23) & JP 58 167514 A (ITARU YAMAMOTO), 3 October 1983 (1983-10-03) abstract ---	1-7
	-/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 99/01069

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE WPI Section Ch, Week 9821 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B05, AN 98-239857 XP002091197 & WO 98 14213 A (DAIICHI PHARM CO LTD), 9 April 1998 (1998-04-09) abstract & CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 128, no. 23, 8 June 1998 (1998-06-08) Columbus, Ohio, US; abstract no. 279006, "MITOCHONDRIAL MEMBRANE STABILIZER" abstract</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1-7
X	<p>EP 0 112 776 A (RHONE-POULENC SANTE) 4 July 1984 (1984-07-04) abstract page 9, line 13 - page 10, line 18 page 38, line 10 - line 26</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1-7
X	<p>FR 2 678 269 A (SYNTHELABO) 31 December 1992 (1992-12-31) abstract page 8, line 1 - page 9, line 29</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1-7
X	<p>EP 0 449 728 A (ADIR) 2 October 1991 (1991-10-02) abstract page 3, line 36 - line 43 page 9, line 38 - line 57; claims 1,23</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1-7
X	<p>FR 2 727 864 A (SYNTHELABO) 14 June 1996 (1996-06-14) the whole document</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1-7
X	<p>WO 93 11771 A (COCENSYS INC) 24 June 1993 (1993-06-24) cited in the application the whole document</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1-7
X	<p>J.R. LOKENSGARD ET AL.: "DIAZEPAM-MEDIATED INHIBITION OF HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS TYPE 1 EXPRESSION IN HUMAN BRAIN CELLS" ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, vol. 41, no. 11, 1997, pages 2566-2569, XP002091190 the whole document</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1-7
	-/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 99/01069

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	T. SHAW ET AL.: "PERIPHERAL BENZODIAZEPINE RECEPTOR AS A TARGET FOR CANCER TREATMENT" PROCEEDINGS OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, vol. 38, 1997, page 602 XP002091191 the whole document ---	1-7
X	B. CUPARENCU ET AL.: "THE INFLUENCE OF THE PERIPHERAL-TYPE BENZODIAZEPINE RECEPTOR ANTAGONIST PK-11195 ON BLOOD GLUCOSE AND SERUM LIPID LEVELS IN RATS INTERACTIONS WITH DIAZEPAM" CURRENT THERAPEUTIC RESEARCH, vol. 49, no. 3, 1991, pages 409-414, XP002091192 the whole document ---	1-7
X	WO 93 00334 A (FIDIA GEORGETOWN INST) 7 January 1993 (1993-01-07) abstract page 2 -page 3 page 39; claims 1,23 ---	1-6
X	MALGRANGE, BRIGITTE ET AL: ".beta.-Carbolines induce apoptotic death of cerebellar granule neurons in culture" NEUROREPORT (1996), 7(18), 3041-3045 CODEN: NERPEZ; ISSN: 0959-4965, XP002091193 abstract ---	1-4,6
X	POLLARD H ET AL: "Kainate-induced apoptotic cell death in hippocampal neurons." NEUROSCIENCE, (1994 NOV) 63 (1) 7-18. JOURNAL CODE: NZR. ISSN: 0306-4522., XP002091194 ENGLAND: United Kingdom abstract page 14, left-hand column, last paragraph -page 15, left-hand column, paragraph 1 ---	1-4,6
X	CARAYON P ET AL: "Involvement of peripheral benzodiazepine receptors in the protection of hematopoietic cells against oxygen radical damage." BLOOD, (1996 APR 15) 87 (8) 3170-8. JOURNAL CODE: A8G. ISSN: 0006-4971., XP002091195 United States the whole document -----	1-4,6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ FR 99/ 01069

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

See next sheet PCT /ISA/210

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of Box I.2

Claims 1-7 of the present application concern the use of a compound defined by reference to a desirable characteristic or property, namely "a ligand of benzodiazepine peripheral receptor".

The claims concern the use of all the compounds having this characteristic or property, whereas the application provides a support basis as defined in PCT Article 6 and/or a description as defined in PCT Article 5 only for a very limited number of such compounds. In the present case, the claims are lacking in support basis and the application is lacking in description to such an extent that it is impossible to carry out any significant search on the whole spectrum covered by the claims. Notwithstanding the reasons mentioned above, the claims also lack clarity. Indeed, there is an attempt to define the product by one of its pharmacological properties. This lack of clarity, in the present case, is such that once more it is impossible to carry out any significant search on the whole spectrum. Consequently, the search was carried out only for those parts of the claims whereof the subject matter is clear, supported and sufficiently described, namely, the parts concerning the compound mentioned in the examples and based on the general concept of the invention.

Moreover, in view of the very large number of diseases which can be related to the inhibition of apoptosis, the search had to be restricted to the general concept of the invention (inhibition of apoptosis) and to diseases defined in Claim 7.

Claims in respect of which the search was incomplete: 1-7

The applicant's attention is drawn to the fact that claims or parts of claims concerning inventions in respect of which no search report has been established need not be the subject of international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). The applicant is warned that the guideline normally adopted by the EPO acting in its capacity as International Preliminary Examining Authority is not to proceed with a preliminary examination of a subject matter if no search has been carried out thereon. This position will remain unchanged, notwithstanding that the claims have been modified or not, either after receiving the search report, or during any procedure under Chapter II.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 99/01069

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5776946 A	07-07-1998	NONE	
US 5091381 A	25-02-1992	NONE	
EP 0826673 A	04-03-1998	AU 694647 B AU 5287496 A BR 9604894 A NO 974685 A NZ 304982 A PL 322819 A SK 137497 A CA 2218033 A CN 1186487 A CZ 9703223 A HU 9801688 A WO 9632383 A ZA 9602438 A	23-07-1998 30-10-1996 14-07-1998 12-12-1997 29-03-1999 16-02-1998 06-05-1998 17-10-1996 01-07-1998 18-02-1998 29-03-1999 17-10-1996 01-10-1996
EP 0176928 A	09-04-1986	DE 3435974 A JP 61087623 A PH 22659 A US 4623646 A	10-04-1986 06-05-1986 14-11-1988 18-11-1986
EP 0094271 A	16-11-1983	FR 2525595 A AT 383347 B AU 555417 B AU 1400283 A CA 1207324 A DK 184783 A GR 77909 A JP 3024467 B JP 58201756 A PT 76528 A,B US 4499094 A ZA 8302925 A	28-10-1983 25-06-1987 25-09-1986 03-11-1983 08-07-1986 28-10-1983 25-09-1984 03-04-1991 24-11-1983 01-05-1983 12-02-1985 25-01-1984
EP 0210084 A	28-01-1987	FR 2582514 A AT 40689 T AT 47840 T AU 579472 B AU 5803086 A AU 579473 B AU 5803186 A CA 1264160 A CA 1251206 A DK 252286 A DK 252386 A EP 0205375 A GR 861368 A GR 861369 A JP 62005946 A JP 62000064 A NZ 216330 A NZ 216331 A PT 82673 A,B PT 82674 A,B SU 1440342 A SU 1508957 A	05-12-1986 15-02-1989 15-11-1989 24-11-1988 04-12-1986 24-11-1988 04-12-1986 02-01-1990 14-03-1989 01-12-1986 01-12-1986 17-12-1986 29-09-1986 29-09-1986 12-01-1987 06-01-1987 26-04-1989 26-04-1989 01-06-1986 01-06-1986 23-11-1988 15-09-1989

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 99/01069

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0210084 A		SU 1470183 A	30-03-1989
		SU 1470182 A	30-03-1989
		SU 1544186 A	15-02-1990
		SU 1537135 A	15-01-1990
		SU 1614759 A	15-12-1990
		US 4788199 A	29-11-1988
		US 4728647 A	01-03-1988
		US 4788204 A	29-11-1988
EP 0248734 A	09-12-1987	FR 2599740 A	11-12-1987
		AT 46157 T	15-09-1989
		AU 591780 B	14-12-1989
		AU 7378587 A	10-12-1987
		CA 1280115 A	12-02-1991
		DK 289087 A	06-12-1987
		GR 3000148 T	29-11-1990
		JP 63039874 A	20-02-1988
		NZ 220546 A	24-02-1989
		PT 85014 A,B	01-07-1987
		US 4808599 A	28-02-1989
		ZA 8703978 A	02-12-1987
EP 0295161 A	14-12-1988	FR 2615513 A	25-11-1988
		AT 82288 T	15-11-1992
		AU 600826 B	23-08-1990
		AU 1658288 A	24-11-1988
		CA 1324140 A	09-11-1993
		DE 3875807 A	17-12-1992
		DK 168214 B	28-02-1994
		ES 2045160 T	16-01-1994
		FI 882383 A,B,	22-11-1988
		GR 3006813 T	30-06-1993
		IE 62224 B	11-01-1995
		JP 1151580 A	14-06-1989
		NZ 224728 A	27-10-1989
		PT 87546 A,B	31-05-1989
		US 4904670 A	27-02-1990
EP 0524846 A	27-01-1993	FR 2678265 A	31-12-1992
		FR 2678270 A	31-12-1992
		FR 2689891 A	15-10-1993
		AU 644296 B	02-12-1993
		AU 1858992 A	07-01-1993
		CA 2072520 A	28-12-1992
		CN 1069491 A	03-03-1993
		FI 922979 A	28-12-1992
		JP 5186460 A	27-07-1993
		MX 9203452 A	31-01-1994
		NZ 243337 A	25-03-1994
EP 0446141 A	11-09-1991	FR 2659329 A	13-09-1991
		AT 117303 T	15-02-1995
		AU 633408 B	28-01-1993
		AU 7274591 A	12-09-1991
		CA 2037812 A	10-09-1991
		DE 69106746 D	02-03-1995
		DE 69106746 T	31-08-1995
		DK 446141 T	15-05-1995

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 99/01069

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0446141 A		ES 2069841 T GR 3015514 T IE 66181 B JP 2070037 C JP 4217682 A JP 7103122 B OA 9488 A PT 96982 A US 5128338 A	16-05-1995 30-06-1995 13-12-1995 10-07-1996 07-08-1992 08-11-1995 15-11-1992 31-10-1991 07-07-1992
US 4898861 A	06-02-1990	NONE	
EP 0346208 A	13-12-1989	FR 2632305 A FR 2632861 A AT 104282 T AU 624825 B AU 3603589 A CA 1337073 A DE 68914515 D DE 68914515 T DK 273689 A ES 2063153 T IE 63429 B JP 2032058 A JP 2766672 B LV 5799 A PT 90748 A,B US 5026711 A	08-12-1989 22-12-1989 15-04-1994 25-06-1992 07-12-1989 19-09-1995 19-05-1994 18-08-1994 07-12-1989 01-01-1995 19-04-1995 01-02-1990 18-06-1998 20-02-1997 29-12-1989 25-06-1991
JP 58167514 A	03-10-1983	NONE	
WO 9814213 A	09-04-1998	AU 4323097 A NO 991570 A	24-04-1998 28-05-1999
EP 0112776 A	04-07-1984	FR 2538388 A AT 28401 T AU 575797 B AU 2277683 A CA 1225992 A CA 1228548 C DK 596483 A GR 82358 A JP 59219260 A PT 77886 A,B SU 1255050 A US 4711890 A US 4684652 A ZA 8309576 A	29-06-1984 15-08-1987 11-08-1988 28-06-1984 25-08-1987 27-10-1987 25-06-1984 13-12-1984 10-12-1984 01-01-1984 30-08-1986 08-12-1987 04-08-1987 29-08-1984
FR 2678269 A	31-12-1992	NONE	
EP 0449728 A	02-10-1991	FR 2660310 A AU 635828 B AU 7379591 A CA 2039114 A JP 4221386 A OA 9490 A PT 97147 A	04-10-1991 01-04-1993 03-10-1991 28-09-1991 11-08-1992 15-11-1992 29-11-1991

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 99/01069

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0449728 A		US 5130301 A	14-07-1992
FR 2727864 A	14-06-1996	EP 0719557 A	03-07-1996
		JP 8208474 A	13-08-1996
WO 9311771 A	24-06-1993	US 5550124 A	27-08-1996
		AU 3276693 A	19-07-1993
		EP 0616532 A	28-09-1994
		JP 7504163 T	11-05-1995
WO 9300334 A	07-01-1993	US 5206382 A	27-04-1993
		AU 2293992 A	25-01-1993
		CA 2090240 A	28-12-1992
		EP 0546164 A	16-06-1993
		JP 6501030 T	27-01-1994

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demar internationale No

PCT/FR 99/01069

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 6 A61K31/00 A61K31/55 A61K31/47 A61K31/435		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 6 A61K		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
P, X	US 5 776 946 A (MCGEER EDITH G ET AL) 7 juillet 1998 (1998-07-07) le document en entier ---	1-7
X	US 5 091 381 A (KIM SUN H ET AL) 25 février 1992 (1992-02-25) le document en entier ---	1-7
X	D.L. BALLANTYNE ET AL.: "PROLONGATION OF SURVIVAL IN MOUSE TAIL SKIN ALLOGRAFTS BY VALIUM (DIAZEPAM)" TRANSPLANTATION, vol. 23, no. 2, 1977, pages 163-164, XP002091187 le document en entier --- -/--	1-7
<input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
* Catégories spéciales de documents cités: "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier "&" document qui fait partie de la même famille de brevets		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 24 septembre 1999		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 05/10/1999
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé Hoff, P

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR 99/01069

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	D.L. BALLANTYNE ET AL.: "PROLONGATION OF SKIN ALLOGRAFT SURVIVAL BY VALIUM (DIAZEPAM)" TRANSPLANTATION PROCEEDINGS, vol. 7, no. 4, 1975, pages 581-586, XP002091188 le document en entier ---	1-7
X	A. LUSSIER ET AL.: "POLYARTHRITE RHUMATOIDE: TRAITEMENT 1972" UNION MEDICAL DU CANADA, vol. 101, no. 7, 1972, pages 1346-1351, XP002091189 * le document en entier, en particulier page 1350, colonne de droite, deuxième paragraphe *	1-6
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 104, no. 25, 23 juin 1986 (1986-06-23) Columbus, Ohio, US; abstract no. 219000, F.R. BERA ET AL.: "Anti-inflammatory effects of some benzodiazepines" XP002091196 abrégé & CLUJUL MED., vol. 58, no. 3, 1985, pages 283-285, ---	1-6
X	EP 0 826 673 A (DAINIPPON PHARMACEUTICAL CO) 4 mars 1998 (1998-03-04) abrégé page 18, ligne 35 -page 25, ligne 45 page 57, ligne 38 - ligne 45; revendications 1,21-26	1-6
X	& WO 96 32383 A (DAINIPPON) 17 octobre 1996 (1996-10-17) cité dans la demande ---	1-6
X	EP 0 176 928 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG ;BOEHRINGER INGELHEIM INT (DE)) 9 avril 1986 (1986-04-09) le document en entier ---	1-7
X	EP 0 094 271 A (PHARMUKA LAB) 16 novembre 1983 (1983-11-16) cité dans la demande abrégé page 1, ligne 15 -page 2, ligne 12 page 31, ligne 1 - ligne 10; revendications ---	1-7

-/--

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR 99/01069

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	EP 0 210 084 A (RHONE POULENC SANTE) 28 janvier 1987 (1987-01-28) cité dans la demande abrégé page 11, ligne 8 - ligne 12 ---	1-7
X	EP 0 248 734 A (RHONE POULENC SANTE) 9 décembre 1987 (1987-12-09) cité dans la demande abrégé page 4, ligne 42 - ligne 44 page 11, ligne 57 - ligne 58 ---	1-6
X	EP 0 295 161 A (SYNTHELABO) 14 décembre 1988 (1988-12-14) cité dans la demande abrégé page 5, ligne 46 - ligne 55; revendications ---	1-7
X	EP 0 524 846 A (SYNTHELABO) 27 janvier 1993 (1993-01-27) cité dans la demande abrégé page 24, ligne 1 - page 25, ligne 10; revendications ---	1-7
X	EP 0 446 141 A (ADIR) 11 septembre 1991 (1991-09-11) cité dans la demande abrégé page 6, ligne 29 - ligne 37 page 20, ligne 20 - ligne 26; revendications 1,14 ---	1-7
X	US 4 898 861 A (MORGAN JAMES I ET AL) 6 février 1990 (1990-02-06) cité dans la demande le document en entier ---	1-7
X	EP 0 346 208 A (SANOFI SA) 13 décembre 1989 (1989-12-13) cité dans la demande abrégé page 2, ligne 53 - ligne 56 page 6, ligne 22 - ligne 33; revendications; exemples ---	1-7
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 007, no. 289 (C-202), 23 décembre 1983 (1983-12-23) & JP 58 167514 A (ITARU YAMAMOTO), 3 octobre 1983 (1983-10-03) abrégé ---	1-7

-/--

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demo Internationale No

PCT/FR 99/01069

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités. avec le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>DATABASE WPI Section Ch, Week 9821 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B05, AN 98-239857 XP002091197 & WO 98 14213 A (DAIICHI PHARM CO LTD), 9 avril 1998 (1998-04-09) abrégé & CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 128, no. 23, 8 juin 1998 (1998-06-08) Columbus, Ohio, US; abstract no. 279006, "MITOCHONDRIAL MEMBRANE STABILIZER" abrégé</p>	1-7
X	<p>EP 0 112 776 A (RHONE POULENC SANTE) 4 juillet 1984 (1984-07-04) abrégé page 9, ligne 13 -page 10, ligne 18 page 38, ligne 10 - ligne 26</p>	1-7
X	<p>FR 2 678 269 A (SYNTHELABO) 31 décembre 1992 (1992-12-31) abrégé page 8, ligne 1 -page 9, ligne 29</p>	1-7
X	<p>EP 0 449 728 A (ADIR) 2 octobre 1991 (1991-10-02) abrégé page 3, ligne 36 - ligne 43 page 9, ligne 38 - ligne 57; revendications 1,23</p>	1-7
X	<p>FR 2 727 864 A (SYNTHELABO) 14 juin 1996 (1996-06-14) le document en entier</p>	1-7
X	<p>WO 93 11771 A (COCENSYS INC) 24 juin 1993 (1993-06-24) cité dans la demande le document en entier</p>	1-7
X	<p>J.R. LOKENSGARD ET AL.: "DIAZEPAM-MEDIATED INHIBITION OF HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS TYPE 1 EXPRESSION IN HUMAN BRAIN CELLS" ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, vol. 41, no. 11, 1997, pages 2566-2569, XP002091190 le document en entier</p>	1-7

-/--

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demr Internationale No

PCT/FR 99/01069

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	T. SHAW ET AL.: "PERIPHERAL BENZODIAZEPINE RECEPTOR AS A TARGET FOR CANCER TREATMENT" PROCEEDINGS OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, vol. 38, 1997, page 602 XP002091191 le document en entier ---	1-7
X	B. CUPARENCU ET AL.: "THE INFLUENCE OF THE PERIPHERAL-TYPE BENZODIAZEPINE RECEPTOR ANTAGONIST PK-11195 ON BLOOD GLUCOSE AND SERUM LIPID LEVELS IN RATS INTERACTIONS WITH DIAZEPAM" CURRENT THERAPEUTIC RESEARCH, vol. 49, no. 3, 1991, pages 409-414, XP002091192 le document en entier ---	1-7
X	WO 93 00334 A (FIDIA GEORGETOWN INST) 7 janvier 1993 (1993-01-07) abrégé page 2 -page 3 page 39; revendications 1,23 ---	1-6
X	MALGRANGE, BRIGITTE ET AL: ".beta.-Carbolines induce apoptotic death of cerebellar granule neurons in culture" NEUROREPORT (1996), 7(18), 3041-3045 CODEN: NERPEZ; ISSN: 0959-4965, XP002091193 abrégé ---	1-4,6
X	POLLARD H ET AL: "Kainate-induced apoptotic cell death in hippocampal neurons." NEUROSCIENCE, (1994 NOV) 63 (1) 7-18. JOURNAL CODE: NZR. ISSN: 0306-4522., XP002091194 ENGLAND: United Kingdom abrégé page 14, colonne de gauche, dernier alinéa -page 15, colonne de gauche, alinéa 1 ---	1-4,6
X	CARAYON P ET AL: "Involvement of peripheral benzodiazepine receptors in the protection of hematopoietic cells against oxygen radical damage." BLOOD, (1996 APR 15) 87 (8) 3170-8. JOURNAL CODE: A8G. ISSN: 0006-4971., XP002091195 United States le document en entier -----	1-4,6

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR 99/ 01069

Cadre I Observations – lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 1 de la première feuille)

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. ☐ Les revendications n^{os} se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:

2. ☒ Les revendications n^{os} se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:
Voir feuille supplémentaire SUITE DES RENSEIGNEMENTS PCT/ISA/210

3. ☐ Les revendications n^{os} sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

Cadre II Observations – lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 2 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. ☐ Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.

2. ☐ Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.

3. ☐ Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n^{os}

4. ☐ Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n^{os}

Remarque quant à la réserve

☐ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.

☐ Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDICUES SUR PCT/ISA/ 210

Suite du cadre I.2

Les revendications 1-7 présentes ont trait à un l'utilisation d'un composé défini en faisant référence à une caractéristique ou propriété souhaitable, à savoir "un ligand du récepteur périphérique des benzodiazépines".

Les revendications couvrent l'utilisation de tous les composés présentant cette caractéristique ou propriété, alors que la demande ne fournit un fondement au sens de l'Article 6 PCT et/ou un exposé au sens de l'Article 5 PCT que pour un nombre très limité de tels composés. Dans le cas présent, les revendications manquent de fondement et la demande manque d'exposé à un point tel qu'une recherche significative sur tout le spectre couvert par les revendications est impossible. Indépendamment des raisons évoquées ci-dessus, les revendications manquent aussi de clarté. En effet, on a cherché à définir le produit au moyen d'une de ses propriétés pharmacologiques. Ce manque de clarté est, dans le cas présent, de nouveau tel qu'une recherche significative sur tout le spectre couvert par les revendications est impossible. En conséquence, la recherche n'a été effectuée que pour les parties des revendications dont l'objet apparaît être clair, fondé et suffisamment exposé, à savoir les parties concernant les composés mentionnés dans les exemples ainsi que sur l'idée générale de l'invention.

De plus, en raison du très grand nombre de maladies pouvant être liées à l'inhibition de l'apoptose, la recherche a du être restreinte à l'idée générale de l'invention (inhibition de l'apoptose) ainsi qu'aux maladies définies dans la revendication 7.

Revendications ayant fait l'objet d'une recherche incomplète: 1-7

L'attention du déposant est attirée sur le fait que les revendications, ou des parties de revendications, ayant trait aux inventions pour lesquelles aucun rapport de recherche n'a été établi ne peuvent faire obligatoirement l'objet d'un rapport préliminaire d'examen (Règle 66.1(e) PCT). Le déposant est averti que la ligne de conduite adoptée par l'OEB agissant en qualité d'administration chargée de l'examen préliminaire international est, normalement, de ne pas procéder à un examen préliminaire sur un sujet n'ayant pas fait l'objet d'une recherche. Cette attitude restera inchangée, indépendamment du fait que les revendications aient ou n'aient pas été modifiées, soit après la réception du rapport de recherche, soit pendant une quelconque procédure sous le Chapitre II.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs au nombre de familles de brevets

Demande Internationale No

PCT/FR 99/01069

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 5776946 A	07-07-1998	AUCUN	
US 5091381 A	25-02-1992	AUCUN	
EP 0826673 A	04-03-1998	AU 694647 B	23-07-1998
		AU 5287496 A	30-10-1996
		BR 9604894 A	14-07-1998
		NO 974685 A	12-12-1997
		NZ 304982 A	29-03-1999
		PL 322819 A	16-02-1998
		SK 137497 A	06-05-1998
		CA 2218033 A	17-10-1996
		CN 1186487 A	01-07-1998
		CZ 9703223 A	18-02-1998
		HU 9801688 A	29-03-1999
		WO 9632383 A	17-10-1996
		ZA 9602438 A	01-10-1996
EP 0176928 A	09-04-1986	DE 3435974 A	10-04-1986
		JP 61087623 A	06-05-1986
		PH 22659 A	14-11-1988
		US 4623646 A	18-11-1986
EP 0094271 A	16-11-1983	FR 2525595 A	28-10-1983
		AT 383347 B	25-06-1987
		AU 555417 B	25-09-1986
		AU 1400283 A	03-11-1983
		CA 1207324 A	08-07-1986
		DK 184783 A	28-10-1983
		GR 77909 A	25-09-1984
		JP 3024467 B	03-04-1991
		JP 58201756 A	24-11-1983
		PT 76528 A,B	01-05-1983
		US 4499094 A	12-02-1985
		ZA 8302925 A	25-01-1984
EP 0210084 A	28-01-1987	FR 2582514 A	05-12-1986
		AT 40689 T	15-02-1989
		AT 47840 T	15-11-1989
		AU 579472 B	24-11-1988
		AU 5803086 A	04-12-1986
		AU 579473 B	24-11-1988
		AU 5803186 A	04-12-1986
		CA 1264160 A	02-01-1990
		CA 1251206 A	14-03-1989
		DK 252286 A	01-12-1986
		DK 252386 A	01-12-1986
		EP 0205375 A	17-12-1986
		GR 861368 A	29-09-1986
		GR 861369 A	29-09-1986
		JP 62005946 A	12-01-1987
		JP 62000064 A	06-01-1987
		NZ 216330 A	26-04-1989
		NZ 216331 A	26-04-1989
		PT 82673 A,B	01-06-1986
		PT 82674 A,B	01-06-1986
		SU 1440342 A	23-11-1988
		SU 1508957 A	15-09-1989

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs au...nombres de familles de brevets

Dema Internationale No

PCT/FR 99/01069

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0210084 A		SU 1470183 A	30-03-1989
		SU 1470182 A	30-03-1989
		SU 1544186 A	15-02-1990
		SU 1537135 A	15-01-1990
		SU 1614759 A	15-12-1990
		US 4788199 A	29-11-1988
		US 4728647 A	01-03-1988
		US 4788204 A	29-11-1988
EP 0248734 A	09-12-1987	FR 2599740 A	11-12-1987
		AT 46157 T	15-09-1989
		AU 591780 B	14-12-1989
		AU 7378587 A	10-12-1987
		CA 1280115 A	12-02-1991
		DK 289087 A	06-12-1987
		GR 3000148 T	29-11-1990
		JP 63039874 A	20-02-1988
		NZ 220546 A	24-02-1989
		PT 85014 A,B	01-07-1987
		US 4808599 A	28-02-1989
		ZA 8703978 A	02-12-1987
EP 0295161 A	14-12-1988	FR 2615513 A	25-11-1988
		AT 82288 T	15-11-1992
		AU 600826 B	23-08-1990
		AU 1658288 A	24-11-1988
		CA 1324140 A	09-11-1993
		DE 3875807 A	17-12-1992
		DK 168214 B	28-02-1994
		ES 2045160 T	16-01-1994
		FI 882383 A,B,	22-11-1988
		GR 3006813 T	30-06-1993
		IE 62224 B	11-01-1995
		JP 1151580 A	14-06-1989
		NZ 224728 A	27-10-1989
		PT 87546 A,B	31-05-1989
		US 4904670 A	27-02-1990
EP 0524846 A	27-01-1993	FR 2678265 A	31-12-1992
		FR 2678270 A	31-12-1992
		FR 2689891 A	15-10-1993
		AU 644296 B	02-12-1993
		AU 1858992 A	07-01-1993
		CA 2072520 A	28-12-1992
		CN 1069491 A	03-03-1993
		FI 922979 A	28-12-1992
		JP 5186460 A	27-07-1993
		MX 9203452 A	31-01-1994
		NZ 243337 A	25-03-1994
EP 0446141 A	11-09-1991	FR 2659329 A	13-09-1991
		AT 117303 T	15-02-1995
		AU 633408 B	28-01-1993
		AU 7274591 A	12-09-1991
		CA 2037812 A	10-09-1991
		DE 69106746 D	02-03-1995
		DE 69106746 T	31-08-1995
		DK 446141 T	15-05-1995

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs au...membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR 99/01069

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0446141 A		ES 2069841 T GR 3015514 T IE 66181 B JP 2070037 C JP 4217682 A JP 7103122 B OA 9488 A PT 96982 A US 5128338 A	16-05-1995 30-06-1995 13-12-1995 10-07-1996 07-08-1992 08-11-1995 15-11-1992 31-10-1991 07-07-1992
US 4898861 A	06-02-1990	AUCUN	
EP 0346208 A	13-12-1989	FR 2632305 A FR 2632861 A AT 104282 T AU 624825 B AU 3603589 A CA 1337073 A DE 68914515 D DE 68914515 T DK 273689 A ES 2063153 T IE 63429 B JP 2032058 A JP 2766672 B LV 5799 A PT 90748 A, B US 5026711 A	08-12-1989 22-12-1989 15-04-1994 25-06-1992 07-12-1989 19-09-1995 19-05-1994 18-08-1994 07-12-1989 01-01-1995 19-04-1995 01-02-1990 18-06-1998 20-02-1997 29-12-1989 25-06-1991
JP 58167514 A	03-10-1983	AUCUN	
WO 9814213 A	09-04-1998	AU 4323097 A NO 991570 A	24-04-1998 28-05-1999
EP 0112776 A	04-07-1984	FR 2538388 A AT 28401 T AU 575797 B AU 2277683 A CA 1225992 A CA 1228548 C DK 596483 A GR 82358 A JP 59219260 A PT 77886 A, B SU 1255050 A US 4711890 A US 4684652 A ZA 8309576 A	29-06-1984 15-08-1987 11-08-1988 28-06-1984 25-08-1987 27-10-1987 25-06-1984 13-12-1984 10-12-1984 01-01-1984 30-08-1986 08-12-1987 04-08-1987 29-08-1984
FR 2678269 A	31-12-1992	AUCUN	
EP 0449728 A	02-10-1991	FR 2660310 A AU 635828 B AU 7379591 A CA 2039114 A JP 4221386 A OA 9490 A PT 97147 A	04-10-1991 01-04-1993 03-10-1991 28-09-1991 11-08-1992 15-11-1992 29-11-1991

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demar nternationale No

PCT/FR 99/01069

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0449728 A		US 5130301 A	14-07-1992
FR 2727864 A	14-06-1996	EP 0719557 A JP 8208474 A	03-07-1996 13-08-1996
WO 9311771 A	24-06-1993	US 5550124 A AU 3276693 A EP 0616532 A JP 7504163 T	27-08-1996 19-07-1993 28-09-1994 11-05-1995
WO 9300334 A	07-01-1993	US 5206382 A AU 2293992 A CA 2090240 A EP 0546164 A JP 6501030 T	27-04-1993 25-01-1993 28-12-1992 16-06-1993 27-01-1994

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.